

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1946 (1)

THÈSE

N°

734

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MARCEL CHAUVEAU-LIGEN

NÉ LE 7 AVRIL 1917 A NANTES

présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 1946

TRAITEMENT CHIMIOTHÉRAPIQUE
des Méningites
à Staphylocoques

PRÉSIDENT : M. GUY LAROCHE, PROFESSEUR

NANTES
IMPRIMERIE DE BRETAGNE
3, Place de la Bourse

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CHAUVEAU-LIGEN**

Prénoms : **Marcel, Maximin**

Date de la soutenance : **28 Octobre 1946**

Numéro d'ordre :

1

CHAUVEAU-LIGEN (Marcel-Maximin). — Traitement chimiothérapique des méningites à staphylocoques. — *Nantes 1946. Ed. Imp. de Bretagne, in-8°, p.*

(Th. méd. (Et.) Paris, 1946
N°)

2

CHAUVEAU-LIGEN (Marcel-Maximin). — Traitement chimiothérapique des méningites à staphylocoques. — *Nantes 1946. Ed. Imp. de Bretagne, in-8°, p.*

(Th. méd. (Et.) Paris, 1946
N°)

3

CHAUVEAU-LIGEN (Marcel-Maximin). — Traitement chimiothérapique des méningites à staphylocoques. — *Nantes 1946. Ed. Imp. de Bretagne, in-8°, p.*

(Th. méd. (Et.) Paris, 1946
N°)

4

CHAUVEAU-LIGEN (Marcel-Maximin). — Traitement chimiothérapique des méningites à staphylocoques. — *Nantes 1946. Ed. Imp. de Bretagne, in-8°, p.*

(Th. méd. (Et.) Paris, 1946
N°)

CHAUVEAU LIGEN

28 October 1940

CHAUVEAU LIGEN (France)
Monsieur le Ministre,
J'ai l'honneur de vous adresser ci-joint
un rapport sur les travaux effectués
par le Service des Travaux
Publics de la Région de la Seine
et de la Marne pendant l'année 1939.

CHAUVEAU LIGEN (France)
Monsieur le Ministre,
J'ai l'honneur de vous adresser ci-joint
un rapport sur les travaux effectués
par le Service des Travaux
Publics de la Région de la Seine
et de la Marne pendant l'année 1939.

CHAUVEAU LIGEN (France)
Monsieur le Ministre,
J'ai l'honneur de vous adresser ci-joint
un rapport sur les travaux effectués
par le Service des Travaux
Publics de la Région de la Seine
et de la Marne pendant l'année 1939.

CHAUVEAU LIGEN (France)
Monsieur le Ministre,
J'ai l'honneur de vous adresser ci-joint
un rapport sur les travaux effectués
par le Service des Travaux
Publics de la Région de la Seine
et de la Marne pendant l'année 1939.

MARCEL CHAUVEAU-LIGEN

INTERNE DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Traitement Chimiothérapique
des Méningites
à Staphylocoques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153507_0104

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Chevassu, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET.

ASSESEUR Léon BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N.
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
	LEVEUF.
	MATHIEU.
	MOCQUOT.
	GOUGEROT.
	DEBRE (R.).
	LEMIERRE.
	DELAF.
	GUILLAIN.
	BÉNARD (H.)
	CHABROL.
	HARVIER.
	LIAN.
	P. VALLÉRY-RADOT.
	VINCENT (Cl.)
	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
	VELTER.
	LEMAITRE.
	SENEQUE.
	LOEPER.
	BERNARD (It.)
	FEY.
	GIROUD.
	ALAJOUANINE.
	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (L.)
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon.)
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	BICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGRÈZ (H.)
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BRULÉ (Médecine générale), DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O. R.L.), JAYLE M. (Chimie médicale), M^l J. LÉVY (Pharmacologie) OLIVIER (Anatomie), PIÉDELIEVRE (Médecine légale).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.	Médecine générale	GARCIN.
	N...		DE GENNES.
Anatomie pathologique	DELARUE.		HAGUENAU.
	M ^l e GAUTHIER.		LENÈGRE.
	VILLARS.		MARCHAL.
Bactériologie	BONNET.		MOLLARET.
Chimie médicale	N...		MOUQUIN.
	ETTORI.		SOULIÉ.
	N...		N...
	AMELINE.	Médecine légale	DÉSOSILLE.
	FÈVRE.		DIGONNET.
	FONCK-BRENTANO.	Obstétrique	LACOMME.
	MÉNÉGAUX.		SUREAU.
Chirurgie générale ...	PATEL.		N...
	SICARD.	Ophtalmologie	RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie	N...
	N...	Parasitologie	N...
	N...	Parasitologie coloniale	N...
Histologie	BULLIARD.	Pathologie expériment	LEMAIRE.
Hydrologie	N...		N...
Hygiène	N...	Pharmacologie	N...
	N...		N...
	BARIETY.	Physiologie	N...
	BOULIN.		N...
	BROUET.	Physique médicale	N...
Médecine générale ...	CACHERA.	Thérapeutique	TURPIN.
	COSTE.		
	DELAY.	Urologie	COUVELAIRE
	N...		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), **HUGUENIN** (Anatomie pathologique),

LE LORIER (Obstétrique), **VAUDESCAL** (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		
Clinique chirurgicale .	{ GATELLIER. DE GAUDART. D'ALLAINES.		
Clinique obstétricale .			M.
Clinique oto-rhino laryngologique. .			
	ECALLE.	Clinique médicale	CHEVALLIER.
	HALPHEN.		

V. — CHARGÉS DE COURS

M.

Radiologie LEDOUX-LEBARD

-----:-----

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.

Secrétaire-adjoint M. BRISSIAUD.

-----:-----

Bibliothécaire en Chef D^r A. HAHN.

Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

-----:-----

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Sa présence donne un sens à ma vie.

A MA MÈRE

En hommage à son affectueuse tendresse.

A MON PÈRE

*Sa bonté et son affectueuse sollicitude m'ont
permis de surmonter des moments pénibles
et de poursuivre mes études médicales.*

A MA FAMILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

*Il a bien voulu nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN
Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*Nous le remercions de l'accueil bienveillant qu'il
nous a fait à l'Hôpital Pasteur.*

*Nous admirons profondément sa haute compétence
et son sens clinique et lui devons, en
grande partie, notre formation médicale.*

*Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir
donné le sujet de cette thèse, et le remercions
des conseils qui en a facilité la rédaction.*

*Nous le prions de trouver ici l'hommage de
notre reconnaissance respectueuse.*

A MONSIEUR J. TREFOUEL,
Directeur de l'Institut Pasteur,
Membre de l'Académie de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD SUREAU,
Médecin Assistant à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

En témoignage d'amitié.

*Nous le remercions des nombreux conseils qu'il
nous a prodigués pour la rédaction de ce travail.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES ET DE PARIS

A MES AMIS

INTRODUCTION

Les méningites à staphylocoques sont, parmi les méningites purulentes courantes, de beaucoup les plus rares, comme le montrent les statistiques des différents auteurs.

Dans les statistiques de Neal portant sur 613 méningite on ne relève aucune méningite à staphylocoques Trambusti sur 569 méningites n'en signale que 2. Ce même auteur, depuis le début du siècle, a rassemblé dans la littérature seulement 40 cas de méningites à staphylocoques dont la moitié due à des lésions de voisinage (plaies du crâne, ostéomyélite vertébrale) et les autres méningites étaient dues à des lésions à distance (furuncles, anthrax, accouchements, manœuvres obstétricales).

Pour bien insister sur le caractère exceptionnel de ces méningites notons encore les statistiques de Roger Blacque (1911) sur 100 cas aucune méningite à staphylocoque, Mogilin (1929) sur 100 cas, 2 méningites à staphylocoques, et Conrade Pasfort (1927), sur 100 cas aucune méningite à staphylocoque.

Aujourd'hui, elles sont moins rares :

1° Du fait du traitement pénicilliné, les septicémies ne tuent plus en quelques jours, leur évolution est prolongée et des localisations ont le temps de se déclarer, en particulier des localisations méningées.

2° Depuis le développement de la neuro-chirurgie, les interventions sur l'encéphale, longues et pénibles, peuvent être la porte d'entrée à des infections paucimicrobiennes, peu virulentes, mais suffisantes cependant à déclencher une méningite purulente dans un organisme affaibli, après un temps de latence plus ou moins long.

Nous reviendrons sur ce sujet à la fin de ce travail.

Dans la totalité des cas, la méningite à staphylocoque est secondaire soit à une lésion de voisinage (blessures du crâne, intervention sur l'encéphale, ostéomyélite vertébrale), soit à une lésion à distance (furoncle, anthrax, accouchement, blessure), soit, mais plus rarement, à une infection générale (septicémie). La diversité de l'étiologie des méningites à staphylocoques fait qu'on peut la voir apparaître à tous les âges.

Elles donnent lieu généralement à la symptomatologie classique des méningites aiguës purulentes :

On observe un syndrome méningitique plus ou moins typique, avec les signes fonctionnels : céphalée, vomissement, les signes physiques : raideur de la nuque, les signes de Kernig, de Brudzinsky, la position en chien de fusil.

On peut noter des paralysies diverses : parésies faciales, troubles sphinctériens.

L'état général est variable, soit conservé, soit très atteint. La température est généralement élevée, l'agitation et le délire sont assez fréquents ou au contraire il y a prostration.

De toute façon, c'est la ponction lombaire qui permettra de faire un diagnostic positif.

On retire le plus souvent un liquide trouble, jusqu'à être franchement purulent, jaune verdâtre, s'écoulant parfois avec difficulté.

La cytologie indique une augmentation plus ou moins considérable des éléments. L'examen chimique montre que l'albumine est augmentée et le sucre diminué. Le liquide sera examiné, directement et après centrifugation, sur lame (gram) et ensemencé sur Gélose et bouillon ordinaire.

Le pronostic des méningites à staphylocoques est redoutable, et sur les 40 cas relevés par Trambusti il y a seulement 13 guérisons. La mortalité est moins forte lorsque la méningite est secondaire à une lésion locale (huit guérisons sur 20 cas) que dans la méningite précédée d'une phase septicémique où la mortalité atteindrait 79 pour 100.

Nous allons étudier successivement le traitement et le pronostic des méningites à staphylocoques avant les sulfamides, avec les sulfamides, et enfin, et nous y insisterons particulièrement, avec la pénicilline.

Traitement et pronostic avant les sulfamides

Jusqu'en 1937 on avait recours pour le traitement des méningites à staphylocoques soit au bactériophage et Dunlap en rapporte un cas avec guérison ; soit au violet de gentiane, soit à l'intervention chirurgicale : un cas de Jackson avec guérison, un autre cas de Bezançon dont voici l'observation succincte : malade atteint de spondylite de la 12^e vertèbre dorsale et de la 1^{re} lombaire compliquée de méningite à staphylocoques. La guérison est obtenue après incision d'un abcès situé à la face postérieure du rachis.

On essaya également la chimiothérapie. Le collargol intra-veineux, l'électrargol, l'uroformine ; tous ces produits furent employés avec peu de succès car dans toute la littérature on ne note qu'une douzaine de guérisons et la plupart obtenues par intervention chirurgicale, vidage d'abcès, intervention sur foyer ostéomyélique. Donc guérisons obtenues dans des méningites provoquées par des foyers locaux d'infection, que l'on pouvait stériliser par incision ou intervention chirurgicale qui permettait le drainage de la collection purulente. L'observation de Bezançon relatée ci-dessus est un des cas heureux où l'on a pu agir directement sur le foyer d'infection.

Aussi jusqu'à la découverte des sulfamides qui firent briller une lueur d'espoir, le traitement des méningites à staphylocoques était généralement illusoire et le pronostic en était sombre.

Traitement par les sulfamides

En 1937, Tréfouël, reprenant les travaux de Domagk, apportait à la thérapeutique anti-infectieuse un élément nouveau d'une importance considérable, les sulfamides. Celles-ci se montraient particulièrement actives sur tous les germes à gram + et l'on pensa aussitôt à les employer dans les méningites aiguës purulentes.

Leur poids moléculaire, 120, permettait une diffusion rapide dans tout l'organisme.

Elles se montrèrent d'une activité inespérée dans les méningites à méningocoques et le pronostic qui restait malgré tout assez grave avec le sérum anti-méningococcique fut considérablement amélioré ; à tel point que les dernières statistiques montrent seulement une mortalité de 4 à 5 pour 100. Le succès du médicament dans ces méningites fit étendre son emploi à toutes les méningites purulentes ; malheureusement il se montra plus ou moins efficace selon les germes en cause. Le pronostic des méningites à streptocoques fut notablement amélioré, mais les autres microbes se montrèrent beaucoup plus résistants, en particulier le staphylocoque. Cependant quelques succès furent enregistrés mais si peu nombreux que le pronostic des méningites à staphylocoques n'en était que légèrement amélioré.

Liège et Le Loc'h ont rassemblé dans la littérature seulement 6 cas de guérison par les sulfamides (Sulfa-

nilamide et thiazol) depuis 1938. Ils ont publié une observation personnelle traitée par les diazines avec guérison. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette observation dans un chapitre suivant.

Tous les auteurs ont remarqué la résistance particulière du staphylocoque aux sulfamides, *in vitro*. Link, qui a étudié le problème, donne l'explication suivante :

« Les souches rendues résistantes *in vitro*, transforment les dérivés sulfamidés qui inhibent leur croissance en des substances d'action contraire. »

In vivo, les échecs peuvent s'expliquer de la même façon. Les staphylocoques rendus résistants ne sont plus sensibles aux sulfamides. Cependant, il semble, comme le montre l'observation de Liège et Le Loc'h que si les staphylocoques sont résistants à une sulfamide donnée, ils peuvent encore être sensibles à d'autres sulfamides. En outre, jusqu'à la découverte des diazines, la toxicité des sulfamides ne permettait pas d'obtenir une concentration élevée dans le L.C.R., la faible quantité de produit en contact avec les germes ne pouvait que favoriser leur résistance, car l'on sait que le succès de la thérapeutique est facteur de la dose administrée. Frapper fort et vite, tel est la condition du succès. Aussi si l'on pouvait agir vite, on était toujours bridé par la toxicité des fortes doses que réclamait un germe aussi résistant, et l'on remarquera que les succès ont été obtenus grâce à des doses qui étaient à la limite de la toxicité et qui donnaient une concentration dans le L.C.R. exceptionnelle à cette époque.

Les quelques observations que nous avons recueillies montrent bien les difficultés du traitement, et les condi-

tions heureuses qu'il faut réunir pour aboutir à une guérison.

Observation rapportée par Bloch et Pacella, concernant un nouveau-né de 17 jours traité avec succès par la sulfanilamide.

Il s'agit d'un nouveau né de 17 jours ; 36 heures avant l'admission, la mère remarque que l'enfant est irritable et ne veut plus rien absorber ; quelques heures plus tard, convulsions généralisées à trois reprises.

La grossesse et la délivrance avaient été normales. On avait enlevé à l'enfant, au 6^e jour, un méningocèle dans la région occipitale.

A l'admission la température de l'enfant est de 36°6 il est un peu déshydraté et apathique, par de signes anormaux à l'examen neurologique. A la partie inférieure de la tête, au milieu, la peau est étirée, mince, enflammée sur une protubérance de 3 cm. de diamètre et 1 cm. de hauteur approximativement. Une croûte épaisse couvre le sommet, on l'enlève, elle donne issue à un pus épais, les frottis montrent de nombreux cocci gram positifs.

On enlève 20 cm³ de L.C.R. trouble, à pression légèrement augmentée et on injecte 10 cm³ de sérum anti-méningococcique. Au 11^e jour du traitement les cultures sont négatives. On pratique la sulfanilamide par voie intra-crânienne jusqu'au 8^e jour et par voie buccale jusqu'au 27^e jour. Par voie buccale un total de 10 gr. de sulfanilamide a été administré sur une période de 27 jours. Convalescence à suites normales sans aucune complication.

Nous ne connaissons pas le taux des sulfamides dans le L.C.R., soulignons cependant l'importance des doses administrées.

Observation de Rusescu, Zagora et Iovanescu.

Il s'agit d'un enfant de 3 ans, hospitalisé pour céphalée somnolence, fièvre et impotence fonctionnelle des membres inférieurs. 10 jours avant il a eu un furoncle nasal. La ponction lombaire montre un pus crémeux, le frottis contient de nombreux polynucléaires altérés, de nombreuses hématies et de la

fibrine ; comme flore microbienne de nombreux staphylocoques. L'enfant a été hospitalisé un mois.

Traitement : le 1^{er} jour on fait un traitement anti-infectieux, salicylate et urotropine, glace, huile camphrée. Le 2^e jour, connaissant l'agent de la maladie, on ajoute au traitement 10 cm³ de soluseptazine intra-rachidienne et 3 gr. d'albucide par voie buccale en 6 doses de 0 gr. 50. Le 3^e jour on ajoute 5 cm³ de prontosil intra-musculaire pour avoir une dose de 0 gr. 32 de sulfamide par kg. de poids en 24 heures.

A partir du 4^e jour, on a associé le traitement avec l'anatoxine staphylococcique. Au bout de 12 jours on a réduit d'abord la dose d'albucide à 2 gr., supprimé le prontosil et le 14^e jour on a également supprimé la soluseptazine, conservant seulement une dose d'albucide de 0 gr. 20 par kg. jusqu'à la guérison complète.

Les auteurs rappellent qu'il n'y a eu que 4 cas de guérison par la sulfamidothérapie de publiés dans la littérature. Ils insistent sur le traitement sulfamidé dans ces méningites et recherchent les meilleurs voies d'administration.

Dans cette observation également, les doses administrées ont été fortes à la limite de la tolérance.

Rapportons également cette observation de Janet.

D... Claude, âgé de 6 mois et demi est hospitalisé le 1^{er} avril 1939 pour méningite.

Vers le milieu de février l'enfant présente deux crises convulsives, phénomènes isolés sans autres symptômes. Quinze jours après, nouvelles crises convulsives (6 crises dans la journée du 5 mars).

L'enfant est hospitalisé le 5 mars (premier séjour à l'hôpital). C'est un enfant au bon aspect, pas de fièvre, pas de signe méningé. Il y a un signe de Schwostek et la main a l'aspect de la main tétanique. Tout le reste de l'examen est négatif. L'enfant reste 4 jours à l'hôpital. L'aspect général reste excellent. Traitement : gardénal, chlorure de Ca.

L'enfant sorti de l'hôpital se porte très bien pendant 13 jours. Le 21 mars, dans la soirée, l'enfant présente un vomissement aqueux. Le lendemain il semble souffrir de la tête et crie sans arrêt. Il a une hyperesthésie très marquée aux membres inférieurs. Il est constipé et enrhumé.

Le 23 mars il a 39°4 et 40°7 le soir, la constipation persiste. Le 24 il tousse fréquemment. Le 27 le médecin traitant craint une otite, une paracentèse est faite, peu d'écoulement. Les jours suivants des signes méningés apparaissent progressivement.

Le 1^{er} avril une P. L. est faite en ville, liquide purulent jaune-verdâtre. L'enfant est hospitalisé immédiatement.

Au premier examen (1^{er} avril) l'état général est bon, l'enfant ne semble pas amaigri, il n'est pas somnolent, la température est à 37°5, les signes méningés sont très marqués, raideur de la nuque, Kernig, la fontanelle n'est pas tendue. Une ponction lombaire est faite qui ramène un liquide opaque franchement purulent, jaune verdâtre, un peu hémorragique. La réponse du laboratoire est la suivante : polynucléaires et débris cellulaires, globules de pus peu altérés, cocci isolés et diplocoques, très rarement en amas ; culture en 24 heures sur gélose ascite, staphylocoques dorés. L'examen du liquide de la ponction faite la veille en ville donne le même résultat.

Ce même 1^{er} avril, nous faisons une ponction ventriculaire, le liquide est franchement trouble, mais il n'a pas du tout l'aspect du pus opaque retiré par P. L., ce liquide après centrifugation est xanthochromique dans le culot on trouve des hématies et des polynucléaires peu altérés, pas de germes visibles, cultures négatives.

L'examen de l'oreille montre un tympan d'aspect normal avec orifice de paracentèse sans suppuration, une petite phlyctène au C. A. E. aucun signe mastoïdien. Le spécialiste qui fait cet examen a l'impression que l'état de l'oreille n'est pour rien dans l'état méningé. Il ne voit en tout cas aucune indication opératoire.

Traitement : 1 gr. 50 de 1162 F. ; injection de 15 cc. I.R. et 15 cc. interventriculaire d'une solution de sulfamide à 0,85 pour 100.

Le 2 avril une P. L. donne de nouveau un pus jaune verdâtre bien lié s'écoulant lentement ; 10 cc. de solution de sulfamide sont injectés par voie rachidienne. Une ponction ventriculaire droite donne un liquide trouble mais fluide ; il est facilement injecté 10 cc. de sulfamide et il est donné 2 gr. de sulfamide par la bouche.

Les examens de laboratoire donnent des résultats analogues à ceux des liquides du 1^{er} avril. Le dosage des sulfamides donne 14 mgr. p. 100.

Les jours suivants les signes méningés restent sans changement. La température descend progressivement, on continue 2 gr. de sulfamide par voie buccale. C'est entre le 4 et 5 avril que les signes méningés commencent à diminuer. L'état général s'améliore, la température oscille entre 37 et 38°. P. L. le 3 avril, liquide sanglant, xanthochromique après centrifugation, culot et cultures, même résultat.

P. L. le 4 avril, trouble mais fluide, légèrement xanthochromique, cocci Gram + polymorphes. Sur 3 tubesensemencés un seul donne une culture de staphylocoque.

Dosage des sulfamides : 8 mmgr p. 100.

P. L. 5 avril, liquide trouble, légèrement xanthochromique très rares cocci gram + ensemencement négatif. A partir de ce jour tous les liquides de P. L. resteront stériles.

Les 2, 3, 4, 5 et 6 avril il est injecté 10 cc. de solution de sulfamide (I.R.).

Le 7 avril, la température remonte à 38°7, P. L. liquide très épais, la fontanelle étant très tendue, ponction ventriculaire, liquide fluide stérile. Il est injecté dans le ventricule quelques centicubes de solution de sulfamide. La température remontant à 39°7 le 8 avril, la dose de sulfamide est montée ce jour-là à 3 gr.

Le 9 avril, fontanelle moins tendue. Température en baisse. P. L. haute, liquide à peine louche ; injection de 15 cc. de sulfamide, par voie buccale 2 gr. 50.

Le 10 avril dosage de sulfamide dans le L. C. R. 19 mmgr. p. 100, dans le liquide ventriculaire : 4 mmgr. p. 100. Ce même jour 10 cc. I.R. et 5 cc. I.V. de sulfamide ; par voie buccale 2 gr. 50.

Les jours suivants les doses de sulfamide sont diminuées de 0 gr. 50 par jour jusqu'à la dose quotidienne de 0 gr. 50.

A partir du 11 avril l'état de l'enfant va en s'améliorant, les signes méningés disparaissent, le L. C. R. s'éclaircit.

Le 21 avril l'enfant sort de l'hôpital.

L. C. R. eau de roche, 11 leucocytes, 0 gr. 24 d'albumine.

L'enfant a reçu en tout 34 gr. 50 de 1162 F.

En résumé : enfant de 6 mois atteint de méningite à staphylocoques, traité par le 1162 F. A partir du 5^e jour du traitement stérilisation du liquide. En un mois guérison.

Nous remarquerons que dans cette observation, fait étonnant, l'étiologie est assez obscure ; l'état des oreilles ne semblant pas suffisant comme cause déterminante.

Traitement : l'enfant a reçu en tout 34 gr. 50 de sulfamide. Les 10 premiers jours une dose moyenne de 2 gr. puis les jours suivants une plus petite dose.

Il a été adjoint à ce traitement, un traitement considéré comme accessoire par les auteurs, d'injections I.R. re solution de sulfamide.

La concentration la plus élevée dans le L.C.R. fut 14 mmgr. pour 100, chiffre très élevé pour l'époque.

Sadusk et Nielson rapportent cette observation avec guérison.

Méningite à staphylocoque doré survenue à la suite d'une craniectomie dans laquelle l'emploi du Sulfathiazol par voie buccale, intraveineuse et rachidienne a amené la guérison.

Le malade entre à l'hôpital pour épilepsit jacksonnienne du côté gauche. A la radio, tumeur volumineuse de la région pariétale droite. Craniotomie et ablation de la tumeur.

Liquide ventriculaire normal. La température retombe à la normale 4 jours après l'intervention. A partir du 7^e jour le malade présente de l'agitation, de la céphalée. Des signes de méningite s'installent progressivement. Un pus épais et abondant s'écoule de la plaie crânienne. Le L. C. R. d'abord clair devient louche (pression 260-300 mm.). Présence de staphylocoque doré à la culture.

Drainage de la plaie crânienne, et traitement par le sulfathiazol : 4 gr. comme première dose, puis 2 gr toutes les 4 heures par la bouche. Pas d'amélioration. Les signes méningés s'accroissent. On compte 95 % de polynucléaires dans le L. C. R. Culture positive.

On injecte par voie I. R. après ponction 30 cm³ d'une solution à 0,1 % de sulfathiazol pendant 2 jours. Les signes cliniques restent stationnaires et la concentration du L. C. R. en produit actif reste très faible. On utilise alors le sel de sodium du sulfathiazol qui possède une solubilité élevée à raison de 40 cm³ d'une solution à 0,5 % 2 fois par jour.

La concentration dans le L. C. R. s'élève de façon satisfaisante.

On continue à donner 12 gr. de sulfathiazol per os. Pour augmenter la concentration sanguine qui a tendance à s'abaisser on injecte 2 gr. de sulfathiazol en solution dans le sérum physiologique matin et soir par voie sous-cutanée pendant 2 jours. Pendant les 2 jours suivants, on pratique 2 injections intra-veineuse du sel de soude de sulfathiazol dilué dans le sérum physiologique.

L'amélioration obtenue par cette thérapeutique associée est frappante. Disparition des signes méningés, chute de la température en lysis. Diminution de la polynucléose. Culture du L. C. R. négative.

Une reprise de la température interprétée comme fièvre médicamenteuse cède rapidement devant l'arrêt de la médication.

Disparition des polynucléaires du L. C. R. Le malade sort guéri après un mois d'hospitalisation.

Chez ce malade, guérison obtenue par l'association des deux types de sulfamides données à fortes doses. Ici encore taux élevé dans le L.C.R.

Observation rapportée par Nouaille concernant un blessé.

Sergent K... âgé de 34 ans, blessé le 8 juillet par un éclat de grenade au niveau de la région pariétale gauche en Syrie est évacué dans le service le 20 octobre 1941 pour constitution du dossier de réforme.

Il présentait à ce moment : 1° une hémiplégie spasmodique droite totale avec légers troubles dysarthriques, sans signes sensitifs objectifs ; 2° un syndrome subjectif aux trépanés, vertiges, insomnies, angoisse, céphalées ; 3° une minime suppuration pariétale.

Le malade était traité par 0 gr. 10 de gardénal et des injections quotidiennes de 0 gr. 10 d'acécoline, lorsque le 25 novembre survient une crise d'épilepsie Bravais Jacksonnienne débutant par l'hémiface droite se propageant aux membres paralysés et se généralisant rapidement avec perte de connaissance. Un examen ophtalmologique montrait des fonds d'œil et des champs visuels normaux. Après traitement par 0 gr. 20 de gardénal la crise ne se reproduisit plus.

Le 21 décembre à la sortie d'un bain maure, troubles de l'équilibre, céphalées violentes, température 37°9 pouls 80. Le 23 décembre céphalée progressive, prostration, raideur de la nuque, signe de Kernig et de Brudzinsky, température 38°5, pouls 100. P. L. : plus de 5.000 polynucléaires dont quelques uns altérés, des rares lymphocytes et hématies, glycorachie 0,70 p. 100, cocci gram + à l'examen direct, culture : staphylocoque. Traitement : 12 gr. de 2090 RP per os, boissons alcalines abondantes, toni cardiaque.

Le 25 décembre disparition des céphalées, malade éveillé fumant une cigarette, persistance des signes objectifs.

Température 39°, pouls 96, hémoculture stérile.

Ponction lombaire : 1.300 éléments, 71 % polynucléaires pas de germes à l'examen direct, culture : rares colonies de staphylocoques dorés.

Le 27 décembre, P. L. aspect identique, pas de germe à l'examen direct. Deux colonies de staphylocoques dorés sur les tubes de gélose ensemencée.

Après deux jours 12 gr. de sulfathiazol nous descendions rapidement les doses pour arriver à celle de 5 gr. le 30 décembre.

La température du malade, normale depuis deux jours, remontait à 38°, nous obligeant de nouveau à une dose de 10 gr. pendant quelques jours, pour redescendre progressivement de 1 gr. par jour jusqu'au 15 janvier 1942, soit une dose totale de 136 gr. qui fut très bien supportée.

Le 6 janvier 1942 les signes cliniques ont disparus.

P. L. cytologie 65 % de lymphocytes; 9 % de polynucléaires intacts.

Pas de germe à l'examen direct, cultures négatives.

Le 23 janvier 1942, P. L., liquide limpide 100 lymphocytes, 0,50 % albumine, ensemencements stériles.

La cicatrice crânienne nous montrait encore une légère sérosité contenant des staphylocoques dorés.

Le 25 janvier 1942 le sous officier partait en convalescence se refusant à toute exploration chirurgicale.

En résumé, il s'agit d'un blessé crânien ayant présenté une méningite à staphylocoques secondaire à la blessure. Traitement par le 2090 R.P. : guérison. Taux dans le L.C.R. 1 mmgr. 5 pour 100.

Soulignons le faible taux des sulfamides dans le L.C.R. malgré les fortes doses administrées.

C'est la seule guérison que nous avons recueillie où le taux des sulfamides dans le L.C.R. était aussi bas. Nous ne pouvons l'expliquer que par une sensibilité particulière du staphylocoque en cause.

Il est intéressant de noter que dans toutes ces observations, sauf celle du sergent K... le traitement a été associé sulfamides per os et intra-rachidienne. Les sulfamides administrées par la bouche donnent généralement une concentration à peu près identique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. On a cependant remarqué dans certaines méningites que le taux des sulfamides dans le L.C.R. était nettement inférieur à celui trouvé dans le sang. René Martin, Panthier et Nouaille pensent que cette différence est due à l'absorption plus difficile des sulfamides par les méninges enflammées. S'il est vrai que ce fait est valable pour quelques méningites, pour les autres, il n'en est pas ainsi.

René Martin préconise cependant l'injection par voie I.R. qui provoque une concentration massive dans le L.C.R. pendant un temps assez court, il est vrai, mais

tout de même très utile. Les sulfamides administrées par la bouche, ne donnent une concentration maxima dans le liquide céphalo-rachidien que trois jours après le début du traitement. Aussi le succès étant facteur de la rapidité de diffusion et du taux élevé des sulfamides dans le L. C.R. il y aura un intérêt capital à conjuguer les deux voies d'administration pour obtenir d'emblée un taux satisfaisant.

Malheureusement, malgré les doses élevées, le staphylocoque se montrait peu sensible aux sulfamides, comme le démontre ce nombre restreint de guérisons.

De nombreux savants cherchèrent à rendre ce produit moins toxique. En 1940 Roblin synthétisait la sulfadiazine puis peu après, les travaux de Long en Amérique et Schering en Allemagne, donnaient la méthyl-diazine. Nous arrivions ainsi à l'époque des diazines, produit trois fois moins toxique à dose égale que les sulfanilamides et les thiazols, qui suscitèrent un espoir nouveau.

Traitement par les diazines

René Martin rapporte le cas d'une fillette de 5 ans atteinte d'une méningite à pneumocoque, qui recevait 1 gr. 20 du produit par kg. de poids en 24 heures sans aucun incident. Le taux dans le L.C.R. atteignait 64 mmgr. pour 100. Un autre malade, âgé de 17 ans, pesant 50 kg. absorbait jusqu'à 40 gr. par jour, sans difficulté.

La faible toxicité du produit allait donc permettre l'administration de doses très élevées. De plus, l'absorption était relativement rapide et l'élimination plus lente qu'avec les autres sulfamides.

Grâce à ces particularités, les diazines se montraient plus actives que les sulfamides primitives.

Liège et Le Loc'h rapportent une belle observation personnelle traitée et guérie par les diazines :

Il s'agit d'un garçon de 15 ans dont la maladie débuta par un syndrome cervico sciatique avec température élevée et tableau clinique de septicémie.

Deux hémocultures furent positives et montrèrent la présence dans le sang de staphylocoques dorés.

Deux ponctions lombaires donnèrent issue à un liquide trouble hyper-albumineux, riche en polynucléaires et contenant toutes deux des staphylocoques, extra cellulaires la première fois, intracellulaires la seconde.

Malgré une concentration de 11 mmgr. % dans le liquide céphalo-rachidien de 2090 RP dont le malade reçoit en quatre jours 40 gr., aucune modification ne se produit dans l'évolution de la méningite.

L'abandon de cette sulfamide et son remplacement par l'association de 2632 RP. et du 1162 F à haute dose coïncident assez rapidement avec une amélioration de l'état général et une disparition des signes méningés. Toutefois ce traitement n'empêche pas l'apparition d'une arthrite de la hanche qui survient alors que le malade reçoit encore 4 gr. par jour de sulfamide.

Il est difficile de se faire une opinion sur un seul cas, cependant cette observation met en valeur l'action des diazines, car leur substitution aux thiazomides amène rapidement une amélioration et la guérison.

René Martin applique dans les méningites justifiées de la sulfamidothérapie le traitement suivant : 3/4 adiazine, 1/4 d'une autre sulfamide. Les travaux de l'Ecole de l'Hôpital de l'Institut Pasteur ont montré, en effet, que l'association de deux sulfamides permettait une concentration supérieure dans le L.C.R. à celle obtenue par les diazines seules. D'autre part cette association permettait une concentration plus stable, les produits s'éliminant moins rapidement.

L'avènement de la pénicilline, qui se montrait particulièrement active sur le staphylocoque, allait faire reléguer les diazines dans un plan secondaire, mais non les abandonner comme nous allons le voir.

Traitement moderne par la pénicilline

La pénicilline, moins polyvalente que les sulfamides, se montre, par contre, nettement plus active sur le staphylocoque. Elle est donc formellement indiquée dans les méningites à staphylocoques.

Abraham et Chain signalent un cas de méningite à staphylocoques traitée et guérie par la pénicilline. Lyons a obtenu deux succès chez deux malades traités. Evans rapporte deux observations heureuses. Fleming a également enregistré un succès dans une méningite à staphylocoques. White et ses collaborateurs accusent 4 succès sur 4 cas traités.

Tous ces malades avaient reçu, sans résultat, des sulfamides avant le traitement pénicilliné.

Dans ces 10 cas traités avec succès, la pénicilline a été administrée à la fois par voie générale et par voie intra-rachidienne. Les anglo-américains considèrent la voie intra-rachidienne comme primordiale. En effet, la pénicilline dont la molécule dépasse 640 diffuse peu ou pas à travers les méninges.

Rammelkamp et Keefer constatent chez des sujets à méninges saines, ayant reçu 10.000 U.O. par injection I.R., 2,5 U.O. par cc. dans le L.C.R. 6 heures après l'injection et 0,008 U.O. 30 heures après l'injection.

Chez les sujets à méninges altérées, la pénicilline filtre légèrement et après une injection par voie lom-

baire de 10.000 U.O. on ne trouve dans le L.C.R. après 6 heures, que 0,625 par cc. et après 17 heures, 0,08 U. O. Dans le sang, alors que chez un sujet à méninges saines, on ne peut pas déceler la pénicilline et que dans les urines on ne retrouve que 10 pour 100 de la dose injectée, chez un malade atteint de méningite on note dans le sang, une heure après l'injection une concentration de 0,78 U.O. par cc. et dans les urines on retrouve 78 pour 100 du produit rejeté.

Expérimentalement, aucune discussion possible ; la pénicilline filtre peu ou pas à travers les méninges et le traitement général pénicilliné étant incapable d'imprégner le liquide céphalo-rachidien, il faut porter directement le produit dans les méninges.

Cependant la voie générale n'est pas négligeable car elle permet de juguler l'infection causale.

Nous avons pu suivre à l'hôpital Pasteur 9 malades traités avec la pénicilline par voie générale et par voie intra-rachidienne. En voici les observations dont quelques-unes ont déjà été publiées au Congrès de la Pénicilline par René Cartin, Sureau et Millet.

Observation N° 1.

Madeleine T..., 26 ans, est hospitalisée à l'hôpital Pasteur, le 16 février 194: venant du service du Prof. Mouquin, pour méningite à staphylocoque.

A la fin d'octobre cette femme fait un anthrax de la nuque compliqué rapidement d'une septicémie à staphylocoque et d'un foyer à la base pulmonaire gauche. La Méthylidiazine amène une amélioration transitoire suivie de rechutes. Les 18, 19, 20 et 21 novembre elle reçoit chaque jour 100.000 U.O. de pénicilline entraînant une guérison clinique remarquable et la négativation de l'hémoculture.

Cependant, au cours de décembre, elle fait deux épisodes méningés bénins traités par la Méthylidiazine et rapidement

guéris. En janvier elle va beaucoup mieux, mais néanmoins elle a, de temps en temps, des poussées de température à 39°.

Le 12 février apparaît brusquement une méningite à staphylocoque ; liquide trouble, staphylocoques à la culture, qui entraîne son transfert à l'hôpital Pasteur.

Le 16 février elle est dans un état très grave. Les signes méningés sont très accusés, la raideur de la nuque est intense. Toutefois la température est peu élevée.

Dès l'entrée on fait un traitement pénicilliné intense 200.000 U.O. en I.M. et 15.000 U.O. en injection I.R. par jour. Rapidement l'état général s'améliore ; après quelques oscillations la température retombe à 37° le 21 février.

Le liquide céphalo-rachidien purulent à son entrée et contenant des staphylocoques dorés, s'éclaircit et ne contient plus de staphylocoques 24 heures après la première injection de pénicilline.

Le 26 février le sommeil et l'appétit sont revenus, la raideur de la nuque a considérablement diminué, le liquide céphalo-rachidien ne contient plus que 100 éléments par mm³.

Le 28 février arrêt de la pénicilline et convalescence par la suite normale.

La malade a reçu en tout 1.785.000 U.O. dont 85.000 par voie intra-rachidienne.

En résumé méningite staphylococcique secondaire à une septicémie à staphylocoques, traitée par la pénicilline par voie générale et intra-rachidienne ; guérison rapide en quelques jours.

Cette observation présente un intérêt particulier du fait de son étiologie. Elle a succédé à une septicémie traitée et guérie par la pénicilline. Le traitement par voie générale n'a donc pas empêché l'infection du liquide céphalo-rachidien. Ceci pose donc l'indication essentielle des injections intra-rachidiennes dans les méningites. Nous y reviendrons dans le chapitre « discussion du traitement ».

Observation II.

M. G..., 49 ans, entre le 22 février à l'hôpital Pasteur pour méningite à staphylocoque.

Cette méningite a eu un début très curieux ; en voici l'histoire. Cet homme se plaignait depuis quelques jours de douleurs abdominales et son médecin, ayant constaté une hernie ombilicale et pensant que la hernie pouvait être la cause des douleurs, appela en consultation le docteur Hillmand. Celui-ci, trouvant une abolition des reflexes des membres inférieurs et un signe d'Argyll-Robertson songe à la possibilité d'un tabès et conseille de faire une ponction lombaire. Celle-ci fut pratiquée et montra un liquide sensiblement normal avec toutefois une légère albuminose à 0 gr. 40.

Le lendemain de la ponction le drame éclate. La température monte à 40° en même temps qu'un syndrome méningé s'installe. On parle de faire une nouvelle ponction, mais la famille et le malade se montrant un peu réticents on abandonne ce projet et on institue un traitement par les sulfamides. Après une amélioration passagère et une baisse de la température, celle-ci remonte. Le 20 on décide de faire une nouvelle ponction ; elle reste blanche, bien qu'on ait l'impression d'avoir perforé la dure-mère.

Le lendemain, 21 février, on tente à nouveau, mais en vain de ramener du liquide par voie lombaire et on est obligé de pratiquer une ponction sous-occipitale qui donne issue à un liquide purulent contenant du staphylocoque.

Le 22 février le malade entre à l'hôpital. Son état est très grave, il divague, le syndrome est typique et l'examen neurologique montre, en plus d'un Babinsky bilatéral une parésie faciale droite.

La ponction lombaire basse ne ramène aucun liquide, faite entre la D 11 et D 12 on peut retirer à la seringue quelques centimètres cubes de pus plus clair que celui que le docteur Mollaret retire par voie sous-occipitale. On injecte aussitôt 15.00 U.O. de pénicilline par voie haute et 10.00 par voie lombaire et on met le malade à un traitement pénicilliné général à raison de 20.000 U.O. toutes les 3 heures par voie intramusculaire.

On institue en même temps un traitement sulfamidé ; 8 gr. de thiazomide par 24 heures.

Le 23 et le 24 on poursuit les injections de pénicilline I.R. et I.M. ainsi que l'administration de sulfamide. Le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent et contient des staphylocoques.

Le 25 à 4 heures le malade succombe.

Le malade a reçu en tout 415.000 U.O. de pénicilline dont 95.000 intra-rachidiennes.

En résumé échec du traitement dans une méningite suraiguë. Le Docteur René Martin et le Prof. Mollaret donnent l'explication suivante de cet échec : le liquide céphalo-rachidien serait continuellement infecté par un foyer d'ostéomyélite d'un corps vertébral, qu'aurait ouvert la première ponction lombaire.

Observation III.

M. L... entre à l'hôpital Pasteur le 24 février 1945. Il est adressé par le docteur Guillaume, pour méningite à staphylocoque.

Cet homme présente une blessure par éclat de grenade du lobe frontal droit (on a pratiqué une trépanation) et l'ablation chirurgicale de l'éclat et de la main droite (perte du pouce et de l'index).

Quelques jours après l'opération la température monte en même temps qu'apparaissent une otite avec réaction mastoïdienne et des signes méningés.

A l'entrée à l'hôpital le malade est très fatigué, mais conscient se plaignant sans cesse d'une céphalée intense. Par ailleurs, il présente un syndrome méningé typique, avec raideur de la nuque, Kernig, raie méningée, la température est à 39°5.

La ponction retire un liquide purulent contenant 1.800 éléments, 0 gr. 96 pour 1.000 d'albumine, 0 gr. 14 pour 1.000 de sucre, mais stérile (notons que le malade avait subi avant son entrée un traitement sulfamidé).

On fait immédiatement en injections intra-musculaires 20.000 U.O. de pénicilline, dose qui sera répétée toutes les 3 heures. Le malade est soumis au traitement suivant :

160.000 U.O. de pénicilline quotidiennement par voie générale (I.M.) plus 15.000 U.O. à chaque ponction lombaire que l'on pratique tous les deux jours en moyenne.

Il en est ainsi jusqu'au 12 mars. A cette date le liquide est clair et ne contient plus que 100 éléments. On arrête alors le traitement local tout en continuant le traitement général.

Mais le 17 mars le malade fait une rechute ; ascension thermique, liquide céphalo-rachidien trouble contenant 16.000 éléments.

On reprend le traitement local ; 10.000 U.O. par injection intra-rachidiennes, pendant 3 jours de suite, puis 10.000 U.O. tous les 2 jours jusqu'au 27 mars. A cette date le liquide céphalo-rachidien est redevenu clair et ne contient plus que 300 éléments.

On poursuit le traitement général jusqu'au 2 avril, à raison de 120.000 U.O. de pénicilline quotidiennement.

A partir du 27 mars on peut considérer la guérison clinique comme définitive. La température est normale, les signes méningés ont disparu, le malade ne souffre plus de la tête.

Le malade a reçu en tout : 5.080.000 C.O. de pénicilline par voie générale ; 195.000 U.O. de pénicilline par voie intra-rachidienne.

En résumé méningite à staphylocoques traitée par la pénicilline I.R. et générale. Vers le vingtième jour la guérison semble assurée comme le confirme les examens de laboratoire. On cesse alors la pénicilline I.R. ; 4 jours après, rechute avec liquide purulent. Il semble donc que le traitement avec pénicilline I.R. n'a pas été ici assez prolongé. La reprise du traitement amène rapidement une amélioration et la guérison. Notons également que le traitement par voie générale n'a pas empêché une rechute.

Observation IV.

Le nourrisson Bernard M..., 8 mois, est hospitalisé à l'hôpital Pasteur le 28 février 1945 pour méningite à staphylocoque confirmée bactériologiquement en ville, sur une goutte de pus obtenue difficilement par ponction lombaire.

A son entrée, l'enfant présente un syndrome méningé net, raideur de la nuque, Kernig, la température est à 38°. On fait

immédiatement une ponction lombaire qui se montrera stérile à l'examen direct et à la culture ; le liquide céphalo-rachidien contient 4.660 éléments, 0 gr. 60 pour 1.000 d'albumine et présence de sang.

On ordonne 3 granimes de septoplix par 24 heures.

Le lendemain pas de changement, on continue les 3 gr. de septoplix par 24 heures, et on injecte en I.R. 10.000 U.O. de pénicilline plus 10 cc. de soluseptoplix.

Le jour suivant l'amélioration est considérable, on fait le même traitement.

Le 3 mars, l'amélioration se poursuit, on cesse tout traitement intra-rachidien, on continue seulement le septoplix per os à raison de 3 gr. par 24 heures pendant 6 jours.

Le 8 mars la guérison est complète, le rachis et les membres sont souples, l'enfant est gai et s'alimente bien, il prend du poids. On cesse tout traitement.

Le petit malade a donc reçu en tout, en intra-rachidien 20.000 U.O. de pénicilline plus 20 cc. de soluseptoplix et 23 gr. per os en 9 jours de 1162 F.

Cette observation montre une guérison spectaculaire obtenue en quelques jours. Le traitement a été mixte, sulfamide per os, pénicilline I.R. Notons les fortes doses administrées supportées sans intolérance.

Observation V.

M. B..., 24 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 28 avril 1945. Il est envoyé pour méningite à staphylocoque.

Ce malade a été opéré le 29 mars d'un hématome du lobe cérébelleux gauche. Les suites opératoires ont été bonnes et la plaie présentait un bon aspect, lorsque le 26 avril est apparu un syndrome méningé. Une ponction lombaire fut pratiquée ; le liquide céphalo-rachidien montra des polynucléaires altérés avec présence de staphylocoques à la culture.

A l'entrée le malade présente un syndrome méningé caractéristique, il est couché en chien de fusil, il souffre d'une céphalée intense, raideur de la nuque, Kernig, température à 38°5.

On fait une ponction lombaire qui ramène un liquide purulent, contenant 1.000 éléments et des staphylocoques blancs à la culture.

On injecte immédiatement par voie intra-rachidienne 15.000 U.O. de pénicilline et par voie générale on ordonne 160.000 U.O. de pénicilline par 24 heures en injections intramusculaires discontinues toutes les trois heures.

Pendant cinq jours on poursuit le même traitement ; le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit progressivement, les signes méningés s'atténuent.

Le 2^e mai on arrête les injections intra-rachidiennes et continue encore pendant deux jours le traitement pénicilliné par voie générale, dès lors la guérison est confirmée, le liquide céphalo-rachidien est redevenu normal.

Le malade a reçu en tout : 960.000 U.O. de pénicilline en I.M. ; 75.000 U.O. de pénicilline, en I.R.

Dans cette observation également la guérison a été spectaculaire avec l'emploi seul de la pénicilline.

Aussi l'association pénicilline sulfamide est-elle bien nécessaire ? Oui, car il y a synergie des deux médicaments et lorsque la pénicilline n'agira pas assez rapidement on devra y ajouter les sulfamides et même les instituer d'emblée lorsque le malade pourra les supporter.

Nous y reviendrons dans la discussion du traitement des méningites à staphylocoques.

Observation VI.

M. A..., 57 ans, est admis le 29 juin à l'hôpital Pasteur pour un syndrome septicémique.

Le 20 juin ce malade a présenté un syndrome d'occlusion intestinale avec douleurs abdominales. Cependant les signes regressent rapidement et la température qui était à 30° tombe à 37°4 le 22 juin au matin. Mais quelques jours après elle remonte en flèche.

A son entrée le malade est prostré et délirant, la température à 40°2. On fait une hémoculture qui est négative et une ponction lombaire qui ramène un liquide clair (25 éléments), mais contenant de nombreux staphylocoques dorés.

On institue immédiatement un traitement pénicilliné 200.000 U.O. en intra-musculaire en 24 heures.

Le 2 juillet la température a nettement baissé, les germes disparaissent mais le liquide céphalo-rachidien devient trouble, 2.000 éléments. L'état clinique reste le même. On fait alors pendant 9 jours 200.000 U.O. de pénicilline en I.M. et 20.000 U.O. en I.R. Le liquide céphalo-rachidien reste purulent et contient parfois des germes à l'examen direct, la température est entre 37° et 38°.

Le 11 juillet, le liquide céphalo-rachidien est franchement purulent et contient 10.000 éléments. On arrête la pénicilline en I.M. et on continue en I.R. 20.000 U.O.

Le 13 juillet le liquide est plus clair mais contient encore 5.000 éléments. On ajoute 10 gr. de sumédine per os par 24 heures.

Le 17 juillet le liquide céphalo-rachidien est clair, il contient 60 éléments.

Les 18 et 19 juillet, petite rechute, le liquide est légèrement trouble ; 200 éléments. On baisse la sumédine à 6 grammes tout en continuant la pénicilline en I.R. Les jours suivants le liquide s'éclaircit.

Le 24 juillet, grosse rechute, le liquide est, de nouveau, purulent, 8.500 éléments, mais ne contient pas de germes. On remet le malade à 10 grammes de sumédine plus 200.000 U.O. de pénicilline en I.M. L'amélioration est progressive pendant 7 jours.

Le 31 juillet, nouvelle rechute, le liquide est trouble, 1.500 éléments, pas de germe. On continue le même traitement, le liquide redevient clair.

Le 11 août le malade fait encore une rechute. On porte la dose de pénicilline en I.M. à 400.000 U.O. et on arrête les sulfamides.

L'amélioration définitive s'amorce alors. On cesse tout traitement 6 jours après la dernière rechute, le liquide céphalo-rachidien étant clair. On fait des injections de bivotol, le B.W. étant positif.

La guérison se maintient et semble définitive.

On a fait en tout : 8.200.000 U.O. de pénicilline en I.M. dont 2.000.000 après la dernière rechute ; 700.000 U.O. de pénicilline en I.R. et 300 grammes de sumédine en 33 jours.

En résumé : Guérison longue, difficile, obtenue par le traitement mixte pénicilline-sulfamide. La guérison définitive est obtenue par l'augmentation de la dose de pénicilline en I.M. Il semble donc que les doses précédentes n'étaient pas suffisantes pour juguler une infection à distance.

Observation VII.

L'enfant Paul B..., 11 ans, est hospitalisé à l'hôpital Pasteur le 28 décembre 1945 pour méningite à staphylocoque. Cet enfant a été opéré il y a un mois d'une tumeur cérébelleuse.

Le 21 décembre il a présenté un syndrome méningé. Une ponction lombaire pratiquée a montré un liquide céphalo-rachidien trouble avec staphylocoques à la culture.

A son entrée, l'enfant présente les signes méningés : raideur de la nuque, Kernig, la température est à 39°. On fait une ponction lombaire qui ramène un liquide trouble contenant 1.000 éléments mais pas de germe.

On ordonne le traitement suivant : 20.000 U.O. de pénicilline I.R. deux fois par jour ; 200.000 U.O. de pénicilline en I.M. ; 8 grammes d'adiazine per os et 4 gr. de septoplax per os.

Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit progressivement, la température descend entre 37° et 38°.

Le 31 décembre cependant on craint une rechute : le liquide céphalo-rachidien est trouble et contient 3.600 éléments. On continue le même traitement, et, le lendemain, tout rentre dans l'ordre ; le liquide est clair, 30 éléments, pas de germe.

On continue le même traitement jusqu'au 5 janvier, puis on cesse la pénicilline intra-rachidienne, et on diminue progressivement la pénicilline en I.M. ainsi que les sulfamides.

Les 8 et 9 janvier on fait une ponction lombaire, le liquide est clair, on fait toutefois 40.000 U.O. en I.R.

Le 15 janvier on arrête tout traitement ; la guérison est définitive.

Le malade a reçu en tout : 2.690.000 U.O. de pénicilline en I.M. ; 260.000 U.O. de pénicilline en I.R. ; 50 grammes de 1162 F et 136 grammes de 2632.

En résumé : Guérison sans histoire par le traitement mixte pénicilline-sulfamide.

Observation VIII.

L'enfant Odile B..., 8 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 19 mai 1946, pour méningite.

Elle a été opérée, il y a trois mois, d'une tumeur cérébelleuse. Depuis cette époque elle suit un traitement radiothérapique pour hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien.

Toutes les ponctions lombaires pratiquées se montrent normales. Trois jours avant son hospitalisation, il s'est formé un petit abcès au niveau de la fistule opératoire. Le lendemain elle présentait un syndrome méningé net, avec raideur de la nuque, Kernig, Brudzinsky, vomissements. Une ponction lombaire faite aussitôt ramenait un liquide épais et noirâtre.

A son entrée à l'hôpital on fait une ponction lombaire qui ramène seulement deux gouttes de pus. Présence de staphylocoque à l'examen direct, à la culture, staphylocoque doré. Les signes cliniques révèlent un syndrome méningitique typique.

On injecte immédiatement par voie intra-rachidienne 75.000 U.O. de pénicilline, dans le foyer on injecte 200.000 U.O. par 24 heures et on fait 200.000 U.O. intra-musculaires en injections discontinues toutes les trois heures. De plus on fait 7 grammes de soluseptoplix par jour, en moyenne, en goutte à goutte.

Ce traitement sera poursuivi régulièrement pendant plusieurs semaines. Le huitième jour on ajoute seulement 2 à 4 grammes par jour d'adiazine, per os, pour augmenter la concentration des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien.

Sous l'influence de ce traitement la température baisse rapidement mais le liquide qui s'écoule par la fistule opératoire est toujours purulent. De plus les ponctions lombaires restent blanches dans les premiers jours et on doit injecter la pénicilline par voie lombaire et dorsale, craignant un cloisonnement.

Les signes objectifs ne s'améliorent pas. La petite malade reste complètement indifférente, sub-comateuse.

Néanmoins le traitement est poursuivi avec persévérance et, vers le 12^e jour les ponctions laissent écouler le liquide céphalo-rachidien qui, purulent au début s'éclaircira les jours

suivants L'état général s'améliore également, elle répond aux questions et s'intéresse à ce qui l'entoure.

Le liquide céphalo-rachidien a été stérilisé dès les premières injections de pénicilline.

Le 15 juin on cesse tout traitement, on donne seulement encore pendant quelques jours 6 grammes d'adiazine per os. A ce moment tous les signes méningés ont disparu, seul persiste un écoulement purulent par la fistule, du sans doute à la formation d'un autre abcès.

En résumé : Guérison difficile, dûe sans nul doute à la difficulté de stériliser le foyer de contamination. Cependant le traitement mixte est venu à bout de l'infection après de longs jours d'état stationnaire.

Observation IX.

M. A... est hospitalisé à l'hôpital Pasteur pour un syndrome septicémique et méningitique.

Il a d'abord été traité par les sulfamides puis avec la pénicilline. Le 23^e jour de la septicémie, complication par une méningite. Il est hospitalisé pour traitement pénicilliné.

A son entrée on pratique une ponction lombaire, qui ramène un liquide purulent contenant des staphylocoques. On institue le traitement suivant : 30.000 U.O. de pénicilline par voie I.R. ; 400.000 U.O. par voie générale, et 8 grammes de sulfamide per os par jour.

Le quatrième jour on baisse les sulfamides à 4 grammes.

Le cinquième jour, rechute, on remonte la dose de sulfamide à 12 grammes.

Tout rentre dans l'ordre et le douzième jour la guérison clinique vérifiée par le laboratoire est assurée.

Le malade a reçu en tout : 5.000.000 U.O. de pénicilline par voie générale ; 570.000 U.O. de pénicilline par voie intrarachidienne ; 76 grammes de 1162 F ; 22 grammes de 2616 per os.

En résumé : méningie à staphylocoque qui a évolué favorablement malgré une rechute à la suite d'une baisse de la dose de sulfamides. Tout rentre dans l'ordre après l'institution d'une dose massive de sulfamides.

Ainsi, sur 9 malades traités, nous avons enregistré 8 succès. L'échec de l'observation 2 où nous avons affaire à une méningite suraiguë, s'explique facilement. La pénicilline ne diffusant pas à travers le tissu osseux, il était impossible de stériliser le foyer ostéomyélique. Aussi celui-ci réenseménçait le liquide céphalo-rachidien par des décharges successives.

Chez tous nos malades nous avons fait un traitement associé sauf dans l'observation 4 où nous avons confié le traitement général aux sulfamides. Nous avons également adjoint dans la plupart des cas, au traitement général pénicilliné, un traitement général sulfamidé. Nous reviendrons dans un chapitre particulier sur le rôle des sulfamides.

Le traitement général a été conduit selon la technique courante, permettant une bonne concentration de la pénicilline dans tout l'organisme : injections intramusculaires discontinues toutes les 3 heures, à raison de 100 à 200.000 U.O. en moyenne par 24 heures.

Le traitement intra-rachidien a été fait à raison de une ou deux injections par jour, selon la gravité de la méningite les doses variant de 20 à 40.000 U.O. par injection.

Dans tous les cas, le traitement a été mené en fonction des signes cliniques et sous la surveillance du laboratoire : examen quotidien du L.C.R., recherche des germes par l'examen direct et la culture, numération des éléments, dosage des sucres et de l'albumine.

DISCUSSION DU TRAITEMENT

La voie intra-rachidienne

Dans les observations 1 et 9 la méningite est survenue en plein traitement général pénicilliné pour septicémie à staphylocoques. Ceci démontre une fois de plus la faible imperméabilité des méninges à la pénicilline, et la nécessité de porter directement le produit au contact des germes dans le L.C.R. Dans les deux cas il a suffi d'ajouter au traitement en cours 20 à 30.000 U. O. intra-rachidienne pour enrayer l'évolution de la maladie. Le fait fut particulièrement démonstratif chez A... obs. 9, qui subissait un traitement général intense 400.000 U.O. par 24 heures ; le 5^e jour du traitement il fut subitement atteint d'une méningite à staphylocoques.

Il est donc indéniable que, théoriquement comme cliniquement la pénicilline ne peut traverser les méninges ou d'une façon si faible que la concentration dans le L.C.R. est nettement insuffisante pour guérir la maladie.

Chez un autre malade, M..., obs. 3, une rechute s'est déclarée 5 jours après la guérison et l'arrêt du traitement local, malgré la persistance du traitement général.

Ces 3 cas prouvent donc bien l'impuissance du traitement général à enrayer une méningite ou à empêcher une rechute.

La pénicilline sera introduite dans le liquide céphalo-rachidien à l'aide de la ponction lombaire ; auparavant on soutirera quelques cc. de liquide. Dans certains cas, obs. 8, le pus particulièrement épais ne s'écoulant pas par l'aiguille lombaire, on injectera le produit à différents niveaux pour le mettre en contact avec le L.C.R. sur toute la hauteur du canal rachidien. Dans les méningites peu graves on aura intérêt à faire au début 2 injections I.R. par jour de 15.000 à 20.000 U.O. Dans les formes sévères on fera également une injection le matin et une le soir mais cette fréquence sera maintenue plus longtemps et les doses seront de 20 à 40.000 U.O. Chez le nourrisson une dose moitié moins forte suffira.

Lorsque la guérison se fait attendre, qu'il existe des signes pouvant faire redouter un cloisonnement, on pourra injecter après trépanation directement la pénicilline dans les ventricules. Mac Kune et Evans, dans une méningite à staphylocoques ont eu recours à cette voie qui leur a donné pleine satisfaction, procédé sur lequel insistent Cairns, Duthie, Lecoin et Smith ainsi que White et ses collaborateurs. Robert Debré, dans plusieurs cas, s'est également bien trouvé de l'injection de la pénicilline dans les ventricules. Dans la grande majorité des cas, cependant ce procédé est inutile, et chez aucun de nos malades nous avons du y recourir.

Les auteurs anglo-américains, tout en reconnaissant comme indispensable le traitement pénicilliné local, associent néanmoins toujours un traitement général par voie parentérale.

Dans 3 observations nous avons pratiqué ce traitement associé, dans l'observation 4 nous avons substitué au traitement général pénicilliné un traitement général

sulfamidé, dans les autres observations nous avons eu recours au traitement général mixte pénicilline-sulfamide.

Le traitement par voie générale

Le traitement général, s'il est impuissant à guérir une méningite, est cependant indispensable pour stériliser l'infection causale ; la pénicilline injectée par voie intra-rachidienne étant incapable de détruire l'infection à distance.

Comme il est souvent impossible d'affirmer qu'une méningite est primitive, et qu'on peut se demander toujours, si le point de départ ne se trouve pas en un lieu de l'organisme qui nous échappe ou au niveau du rhinopharynx, il faut toujours associer au traitement local un traitement général.

Dans les cas 1, 3, 5 nous avons pratiqué le traitement associé et les malades ont fort bien guéri.

Ce traitement général est-il toujours indispensable ? Certainement non, ainsi dans l'observation 4, le soin d'imprégner l'organisme a été confié aux sulfamides.

Chez nos autres malades, il a été associé au traitement général pénicilliné un traitement général sulfamidé. En effet, l'action synergique des deux médicaments étant aujourd'hui bien démontrée, le malade aura ainsi plus de chance de guérir. Ceci se dégage nettement de l'étude des rechutes que nous allons traiter maintenant.

Causes des rechutes

Dans l'observation 3, la rechute est due à une cessation trop rapide du traitement intra-rachidien. La reprise du traitement local amène rapidement une sédation et la guérison.

Mais le cas le plus intéressant se trouve dans l'observation 6 où nous avons employé un traitement mixte pénicilline sulfamides. Pendant 10 jours le malade est traité seulement par la pénicilline locale et générale, le liquide céphalo-rachidien reste purulent. Le 10^e jour on ajoute 10 gr. de sumédine per os, 3 jours après le liquide est clair et ne contient plus que 60 éléments. On baisse alors les doses de sulfamides de moitié ; 6 jours après, grosse rechute. On donne de nouveau 19 gr. de sumédine, pendant 7 jours, l'amélioration est progressive. Puis de nouveau, petite rechute, on continue le même traitement pendant 10 jours, le liquide redevient clair. Le 11 août, nouvelle petite rechute. On cesse alors le traitement sulfamidé tout en continuant la pénicilline générale. 6 jours après la dernière rechute, on cesse tout traitement. Ces petites rechutes en fin de traitement permettent de penser que nous étions en présence d'une méningite médicamenteuse, car l'arrêt des sulfamides a coïncidé avec l'amélioration définitive.

Le fait intéressant qui se dégage de cette observation est l'amélioration rapide obtenue lors de l'administration des sulfamides ainsi que la rechute qui s'est déclarée à la suite de la baisse de celles-ci.

Dans l'observation 9 également nous avons observé à la suite de la diminution de la dose des sulfamides, une rechute. Celle-ci est jugulée rapidement par la reprise des doses initiales.

Ces deux observations le démontrent donc suffisamment, nous aurons toujours intérêt à associer au traitement général pénicilliné un traitement sulfamidé.

René Martin insiste sur la valeur de ce traitement associé qui nous a donné de si bons résultats.

INFLUENCE DE L'ETIOLOGIE

Méningites par lésions de voisinage

Les lésions les plus fréquentes étaient les blessures du crâne et l'estéomyélite vertébrale, mais depuis l'avènement de la neuro-chirurgie, les méningites sont beaucoup moins rares et celles-ci sont secondaires dans presque la moitié des cas à des interventions sur l'encéphale.

Sur les 9 observations recueillies à l'hôpital Pasteur nous avons, en effet, 4 méningites d'étiologie neuro-chirurgicale. White et ses collaborateurs, sur 4 observations, signalent 2 méningites à la suite de crâniotomie.

Méningites chirurgicales

Ces affections secondaires à de longues et difficiles interventions, se présentent le plus souvent comme une forme clinique particulière à évolution torpide. Au début elles sont, en effet, déterminées par des contaminations minimales. C'est ce qui explique certains cas heureux où l'organisme fait les frais de l'infection.

Devant ces cas heureux on pose souvent le diagnostic de méningite séreuse. On pense à une simple irritation des méninges. Et pourtant le syndrome méningé n'apparaît que quelques semaines après l'intervention. Il faut toujours penser à une infection possible et prati-

quer des examens serrés du L.C.R. ensemencements sur gélose et bouillon qu'on laissera plusieurs jours à l'étuve avant de conclure à une méningite séreuse. Ainsi dans l'observation 7 la culture n'a poussé qu'au bout de 4 jours.

La contamination, comme nous l'avons dit plus haut, est minime, elle est due à quelques germes de la peau, les staphylocoques qui, en raison de la durée de l'opération et malgré une asepsie stricte, arrivent à souiller la plaie opératoire.

Si l'organisme est assez résistant, cette infection atténuée sera enrayée rapidement ; sinon elle progressera lentement et atteindra la barrière méningitique, nous serons alors en présence d'une réaction méningée amicrobienne. L'organisme pourra en faire les frais et tout rentrera dans l'ordre. Sinon les staphylocoques traverseront les méninges et ce sera alors une méningite purulente constituée.

Cette évolution permet de comprendre la forme clinique particulière de ces méningites. Elle est torpide au début, l'infection étant minime, si les microbes arrivent à contaminer le L.C.R. nous aurons alors tous les symptômes d'une méningite constituée.

René Martin, Guillaume, Sureau se proposent de revenir sur ce sujet dans un travail en cours.

En conclusion, lorsque des petits signes méningés apparaîtront à la suite d'une intervention sur l'encéphale, il faudra toujours redouter une méningite septique et essayer de la mettre en évidence par des examens répétés du L.C.R.

Méningites par lésions à distance

Toutes les dermites, les plaies de la peau peuvent être à l'origine d'une méningite à staphylocoque, pratiquement cette étiologie est exceptionnelle. Généralement ce sont les furoncles et anthrax, les infections utérines qui en sont la cause. White signale un cas à la suite d'une infection utérine. Dans nos observations nous ne relevons aucune méningite relevant de cette étiologie.

De nos jours, la rareté de cette étiologie peut s'expliquer par l'action énergique des médications anti-infectieuses.

Méningites par septicémie

Elles sont beaucoup plus fréquentes et dans 3 de nos observations, nous relevons cette étiologie.

Avant l'apparition de la pénicilline, les septicémies évoluaient généralement vers la mort, et une méningite secondaire n'était qu'un facteur aggravant qui précipitait les événements.

Avec la pénicilline, la mortalité dans les septicémies a considérablement diminué. Cependant elle n'empêche pas l'apparition d'une méningite secondaire, ce qui montre bien la difficile diffusibilité du produit à travers les méninges aussi insistons encore une fois sur la nécessité absolue d'injecter la pénicilline par voie rachidienne, le traitement général ne pouvant amener la stérilisation du L.C.R.

Méningites dites primitives

Théoriquement nous ne pouvons parler de méningite à staphylocoques primitive. La maladie n'étant pas contagieuse il faut bien admettre une porte d'entrée à l'infection et l'on devra toujours rechercher soit une petite érosion de la peau, soit une otite latente, soit une infection latente du rhinopharynx, cette recherche est indispensable car une rechute est toujours possible si l'on ne stérilise pas l'infection causale.

CONCLUSION

I. — Les méningites à staphylocoques, bien que rares, sont plus fréquentes depuis la découverte de traitements chimiothérapiques, qui se trouvent à la limite de leur action vis-à-vis du staphylocoque. En effet, l'efficacité de ces traitements parfois insuffisante pour enrayer complètement l'évolution d'une infection à staphylocoques (septicémie) permet cependant la prolongation de la maladie, et donne ainsi la possibilité à des localisations, en particulier localisations méningées, de s'installer. D'autre part l'essor de la neurologie a rendu moins exceptionnelle cette variété de méningite.

Ces faits donnent donc un renouveau d'intérêt à la thérapeutique des méningites à staphylocoques.

II. — Avant l'apparition des sulfamides, toute thérapeutique était pratiquement inefficace.

Depuis les sulfamides on possède une médication à la limite d'action envers le staphylocoque et nous avons vu que ce produit a pu, dans quelques cas heureux, amener des guérisons. Les diazines, mieux tolérées, permettant des concentrations plus élevées dans les humeurs, ont amélioré les résultats de la sulfamidothérapie, mais cependant gardent une efficacité limitée.

III. — L'apparition de la pénicilline, particulièrement active sur le staphylocoque devait améliorer considérablement le pronostic des méningites à staphylocoques et mettre cette affection au rang des méningites purulentes curables, la mortalité passant de 75 pour 100 environ avec les sulfamides à 10 pour 100.

Toutefois, pour être efficace, le traitement pénicilliné doit suivre certaines règles précises.

1) Un traitement local intra-rachidien indispensable — deux ponctions lombaires par jour — injections de fortes doses ;

2 Association d'un traitement général par la pénicilline à fortes doses prolongées pour lutter contre le point de départ de l'affection, la méningite à staphylocoques étant habituellement secondaire ;

3) En plus, nécessité d'un traitement local du foyer primitif toutes les fois qu'il est connu (fractures ouvertes, ostéites, abcès, anthrax, etc...) ; ;

4) La pénicilline à elle seule malgré toute son efficacité, est quelquefois insuffisante à enrayer la marche de la maladie, aussi faut-il associer un traitement sulfamidé énergique. La synergie des deux médicaments étant bien démontrée, leur association est particulièrement heureuse.

IV. — La méningite à staphylocoques est toujours secondaire et son pronostic est lié non seulement au mode de traitement mais aussi à son étiologie.

Il faut distinguer :

a) les méningites consécutives à des lésions de voisinage (ostéite, ostéomyélite vertébrale, etc.) à évolu-

tion souvent brutale (obs. 2) contre lesquelles la thérapeutique n'agit parfois pas assez vite ;

b) les méningites consécutives à des lésions à distance (anthrax, dermite, infection obstétricale, etc.) plus faciles à guérir ;

c) les méningites consécutives à une septicémie qui illustrent (obs. 1 et 9) bien la faible diffusibilité de la pénicilline, à molécule trop grosse, qu'on enraye facilement par l'adjonction d'un traitement local intra-rachidien ;

d) les méningites chirurgicales, dues à des germes peu pathogènes et à évolution lente, souvent latente, dont l'organisme fait quelquefois les frais (méningites séreuses dites du 10^e jour), facilement curables ;

e) enfin, les méningites dites primitives, qui ne sont en réalité que des méningites secondaires, dont on n'a pu mettre en évidence le point de départ, et qui sont d'un pronostic assez bon.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAM E.-P., CHAIN E., FLETCHER C.-M., GARDNER A.-D., HEATLEY N.-G., JENNING M.-A. et FLOREY H.-W. — Further observations on Penicillin. *Lancet*, 16 août 1941. T. 2, N° 177-188.

BEZANÇON, WEISMANN, NETTER et DESTOUCHES. — Spondylite de la 12^e vertèbre dorsale et de la 1^{re} lombaire compliquée d'une méningite à staphylocoques. Guérison après incision d'un abcès situé à la face postérieure du rachis. *In. Médecine infantile* (Nobécourt).

BLOCH H. et PACELLA B.-L. — Méningite à staphylocoque. Rapport d'un cas concernant un nouveau-né de 17 jours, traité avec succès par la sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 12 février 1938, vol. 110, N° 7, p. 508.

DIETEL et KAISER. — Un cas de guérison obtenu chez un enfant par le sulfathiasol dans une méningite à staphylocoques. *J. A. M. A.*, vol. 115, N° 8, 25 août 1940.

DUNLAP J.-E. — Staphylococcic meningitis with recovery. *J.A.M.A.* 104, p. 1594. Mai 1935.

EVANS A.-L. — The treatment of intra cranial infections with Pénicillin. *J. A. M. A.*, 4 mars 1944. T. 124, pp. 611-643.

JANET H., ODIER, DOLFUS et LEFEBVRE. — Méningite à staphylocoques dorés, traitement sulfamidé. Guérison. *Soc. de Ped.*, 16 janvier 1940.

JACKSON R.-L. — Staphylococcus aureus meningitis ; report of case with recovery. *J. Pediat.* II. n. 518. Octobre 1937.

- LIÈGE R. et LE LOC'H M. — Septicémie à staphylocoques. Méningite. Sulfamidothérapie, guérison. Soc. de Pédiatrie, séance du 21 novembre 1944.
- LINK. — Sur la résistance des staphylocoques vis-à-vis des sulfamides. *Z. Immunitätsforsch* 1943, 104 p. 441-462.
- LONG (PERRIN H.). — *J. A. M. A.* 21, 1941, 116, 2399.
- LYONS. — Problems of infections and chimiothérapie. *Ann. SURG.* Septembre 1943. T. 117, pp. 894-902.
- MARTIN René, SUREAU B. et MILLET A. — Congrès de la pénicilline, 1946.
- MARTIN René, SUREAU B. et JOYEUX Y. — Action sur l'organisme de la paminophénysulfamide-2-Pyrimidine et de la Méthyldiazine.
- MARTIN René. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 24 juin 1938. N° 23.
- MARTIN René, PANTHIER, NOUAILLE et Mlle HAMOND. — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamides par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. *Presse Méd.* N° 10-11, 31 janvier et 3 février 1940.
- MESLIER. — Contribution à l'étude des méningites consécutives aux fractures de la base du crâne. Thèse Paris 1907.
- NOUAIL P. — Méningite à staphylocoques dorés guérie par le sulfathiazol non méthylé ou 2090 R.P. *Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 9-10-11, 10 juin 1942, pp. 142-143.
- LOUDARD. — Les méningites aseptiques traumatiques. *Journal de chirurgie*, 1927. T. 1, p. 641.
- PALIARD et PLAUCHU. — Staphylococcémie avec méningite purulente à staphylocoques dorés. *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 18 avril 1939.
- RAMMELKAMP et KEEFER C.-S. — The absorption, excretion and distribution of pénicillin. — *J. Clin. Invest.* 1943. T. 22, pp. 425-427.

ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK et ENGLISH. — J. Am. Chim. Soc. 1940, 62 - 2002.

RUSESCU A., ZAGORA M. et IOVANESCU F.-L. — Méningites purulentes septiques avec staphylocoques et pneumocoques guéries par la sulfamidothérapie. *Nouvelle Revue de Pédiatrie*, dirigée par le Professeur RUSESCU Alfred (Roumanie), août 1942.

SADUSK S.-F. et NIELSEN E. — Un cas de guérison de méningite à staphylocoques dorés par le sulfathiazol. *J. A. M. A.*, vol. 116, N° 25, janvier 1941, p. 298.

WHITE, MURPHY F.-D., LOCKWOOD J.-S. et FLIPPIN. — Penicillin in the treatment of pneumococcal, meningococcal, and staphylococcal meningitis. *The Amer. J. of the med. Soc.*, juillet 1945, T. 210, N° 1 à 17.

IMP. DE BRETAGNE, 3. PL. DE LA BOURSE, NANTES.
